

УДК 616.441-006.6-07-08

Прогностичні чинники медулярної карциноми щитоподібної залози

А.М. Кваченюк¹,
Д.В. Рейзін²

¹ Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»;

² Київська міська клінічна лікарня № 8

Резюме. На основі даних історій хвороби пацієнтів із медулярною карциномою щитоподібної залози, що лікувалися в період з 1979 по 2012 рр., із застосуванням методу Каплана-Мейера встановлено, що спорадична форма хвороби та чоловіча стать пацієнтів є негативними прогностичними чинниками захворювання. Останнє важливо для хворих зі спорадичною формою медулярного раку, оскільки стать не має прогностичної цінності для пацієнтів зі спадковими формами хвороби. Наявність метастазів у регіонарні лімфовузли чи віддалених метастазів є несприятливим прогностичним чинником, а аналіз значимості тяжкості перебігу хвороби показав, що приналежність пацієнтів до чоловічої статі також є негативним чинником щодо прогнозування. При визначенні тактики хірургічного лікування необхідно враховувати розмір пухлини: наявність карциноми розміром понад 2 см (навіть за доведеної відсутності метастазування) збільшує летальність та зменшує виживаність хворих із медулярним раком щитоподібної залози.

Ключові слова: медулярна карцинома щитоподібної залози, виживаність хворих, чинники прогнозу.

Як свідчить практика, при уважному розгляді практично кожен з клініко-морфологічних характеристик пухлин щитоподібної залози можна розцінювати як прогностичний чинник. При цьому наявність їх у конкретного хворого в різному сполученні та кількості створює подекуди значні труднощі для прогнозування. На цей час в якості основних прогностичних критеріїв прийняті, крім біологічних ознак пухлини, також демографічні (вік та стать хворих) та об'єм лікування (тип опе-

рації, медикаментозна терапія). Перші дві групи є незалежними прогностичними чинниками; остання – такою, що регулюється.

Сама по собі медулярна карцинома внаслідок більшої агресивності є прогностично несприятливішою порівняно з диференційованими формами раку щитоподібної залози. Для пухлин цього гістологічного типу суттєвими моментами є її генез, розмір і розповсюдженість, наявність метастазів як регіонарних, так і віддалених, ряд гістологічних та біохімічних характеристик, стать і вік пацієнтів. При цьому, зважаючи на те, що радикальність лікування є єдиним інструментом, що дозволяє лікарю впливати на перебіг хвороби та ступінь вилікування пацієнтів, тактику та об'єм оперативного втручання необхідно узгоджувати,

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

Оригінальні дослідження

зокрема, і з цими численними характеристиками, які можуть надати інформацію про можливий прогноз захворювання.

Аналіз даних, які наведені в літературі, свідчить, що виживаність пацієнтів із медулярною карциномою щитоподібної залози коливається в широких межах: 5-ти річна – від 51% до 97%, 10-15-ти річна – від 32% до 88%, 20-ти річна – від 30% до 72% [1]. При цьому існують протилежні думки щодо значення віку та статі хворих. Так, одні роблять висновок про негативний вплив віку на результати лікування [2,3], інші – що він не відіграє значної ролі [4]. Стать пацієнтів, як вважають, є менш суттєвим, ніж вік, прогностичним чинником, проте одні автори наводять дані, що рівень 10-річної виживаності в чоловіків у 2 рази вищий, ніж у жінок [5,6], інші – що виживаність серед жінок більша як впродовж 5, так і 10 років [7,8]. Раніше ми встановили, що старший вік хворих жінок на момент встановлення діагнозу негативно впливає на перебіг захворювання [9].

Важливе прогностичне значення приділяють приналежності медулярної карциноми до групи спорадичних чи спадкових. Ризик несприятливих наслідків підвищується в ряду: сімейний рак, рак у складі МЕН-2А, спорадичний, у складі МЕН-2В [10-12]. Низка авторів наголошують, що саме спадкові форми медулярної карциноми мають кращий прогноз [13,14]. Проте при окремому співставленні зі стадією захворювання чи при проведенні мультіваріантного аналізу ці дані підтверджуються не завжди [2,3]. Як показали наші дослідження, летальність серед хворих на спорадичну форму медулярної карциноми у 2,5 рази перевищує таку при спадкових формах хвороби [9], що суттєво відрізняється від даних, які отримані іншими дослідниками при аналізі віддалених результатів хірургічних втручань з приводу медулярного раку щитоподібної залози [15].

Прогноз захворювання за різної тактики хірургічного втручання залишається вельми ускладненим, зважаючи на дискусійність питання щодо необхідності часткової чи повної дисекції шийних лімфовузлів. У ретроспективних дослідженнях ми встановили, що смертність пацієнтів за різної тактики операції може суттєво різнитись: від 7,4% при проведенні тиреоїдектомії та центральної лімфодисекції шиї до 48,9% при тиреоїдектомії та боковій дисекції шиї. Смертність хворих при проведенні тиреоїдектомії, гемитиреоїдектомії чи тиреоїдектомії з центральною та боковою дисекцією шиї займає середні значення. При цьому суттєвим є розмір пухлини медулярної карциноми: смерт-

ність хворих із пухлинами розміром до 2 см у 1,5-15 разів нижча, ніж за пухлин більшого розміру з урахуванням характеру операції [16].

Отже спірність даних щодо цінності тих чи інших прогностичних чинників медулярної карциноми обумовила мету роботи, а саме: дослідження рівня кумулятивної виживаності пацієнтів із медулярною карциномою щитоподібної залози з урахуванням їх статі, генезу та об'єму пухлини, наявності її метастазів, а також тактики хірургічного лікування.

Матеріали та методи

Проаналізовано дані історій хвороби 226 хворих із медулярною карциномою ШЗ, які лікувалися в хірургічному відділі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» в період з 1979 р. по 2012 р. (включно). Серед хворих, що увійшли до когорти, було 160 жінок, у 40 пацієнтів діагностовано спадкові форми хвороби.

Побудову кривих кумулятивної виживаності проводили за методом Каплана-Мейєра. У зв'язку з тим, що різні групи хворих, які аналізували, включають пацієнтів, прооперованих у різні роки, тобто тривалість спостереження за ними суттєво різниться (від декількох місяців до 33 років), функцію виживаності розраховували лише для 2-20-річного терміну. При порівнянні показників виживаності в групах застосовували непараметричний Log-rank тест. Статистичні розрахунки виконані з використанням пакету комп'ютерних програм «Statistica 7 by StatSoft, Inc.». Критичний рівень значимості приймали за 0,05.

На проведення досліджень був отриманий дозвіл від Комітету з питань біоетики Інституту.

Результати та їх обговорення

Рівень 2-, 5-, 10-, 15- і 20-річної виживаності серед усіх хворих когорти, що досліджена, становив відповідно 89,4, 85,5, 81,0, 76,5 і 57,5%. У той же час, він суттєво різнився для хворих із медулярною карциномою різного генезу: виживаність пацієнтів нижча за спорадичної форми, ніж хворих зі спадковими формами захворювання впродовж усього терміну спостереження ($p=0,017$; **рис. 1, А**).

Рівень кумулятивної 2-річної виживаності хворих жінок і чоловіків не відрізнявся (89,2% і 89,4% відповідно). У той же час, у подальшому, починаючи з 5-річного періоду, виживаність пацієнтів чоловічої статі зменшується, що стає най-

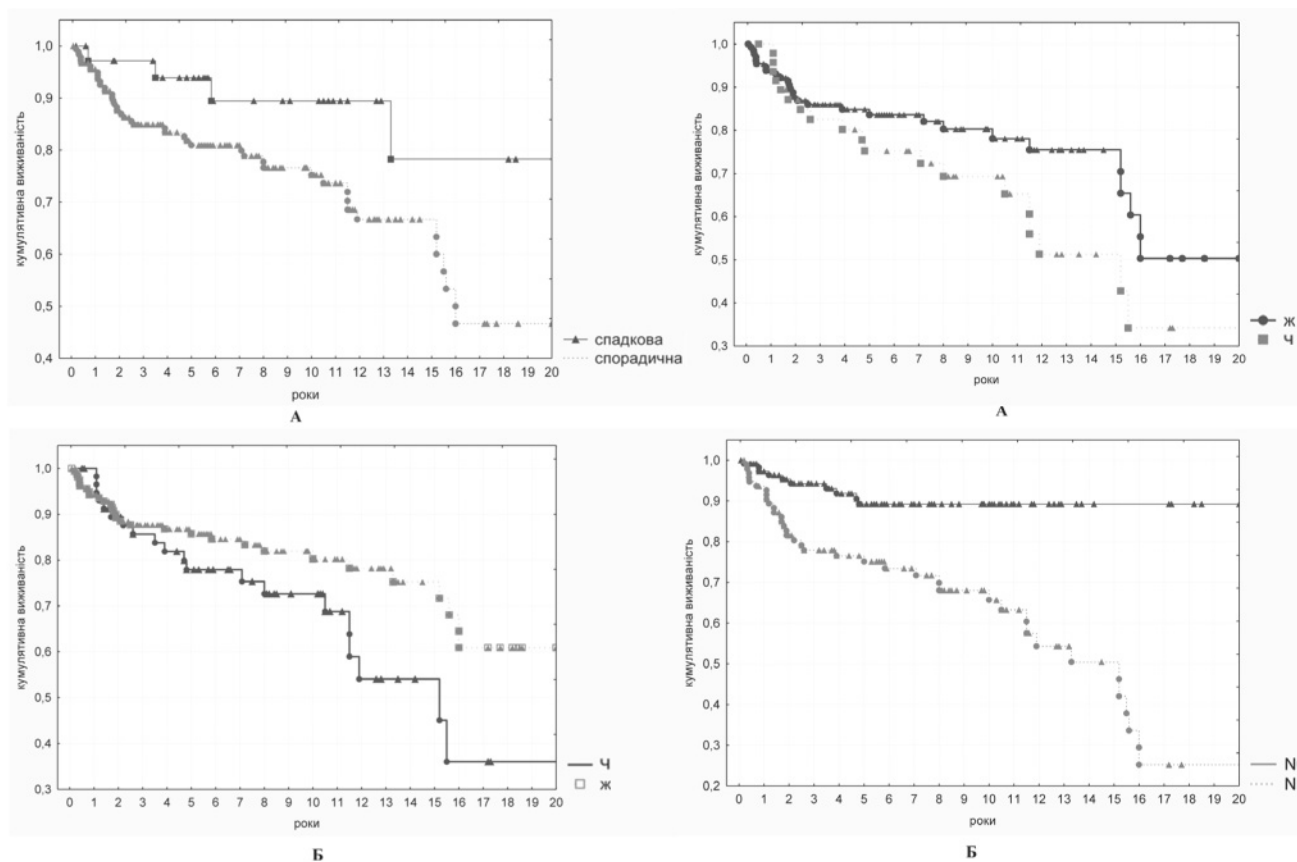


Рисунок 1. Кумулятивна виживаність пацієнтів залежно від генезу пухлини (А) та статі (Б) хворих із медулярною карциномою щитоподібної залози.

більш помітним через 10-20 років після операції (рис. 1,Б). Застосування Log-rank тесту дозволило встановити, що ця різниця є вірогідно значущою ($p=0,028$). Виживаність хворих зі спадковими формами медулярної карциноми щитоподібної залози не відрізняється залежно від статі пацієнтів ($p=0,89$), тоді як для чоловіків із спорадичною формою медулярної карциноми вона суттєво нижча, ніж у жінок ($p=0,046$, рис. 2,А).

Отже, спорадична форма хвороби та чоловіча стать пацієнтів є негативними прогностичними чинниками для медулярної карциноми щитоподібної залози. Висновок щодо статі пацієнтів співпадає з таким, що отриманий іншими авторами при застосуванні одномірного аналізу [17]. Результати, наведені в цій роботі, наголошують: це важливо для хворих зі спорадичною формою медулярної карциноми, оскільки стать не має прогностичної цінності для пацієнтів зі спадковими формами хвороби.

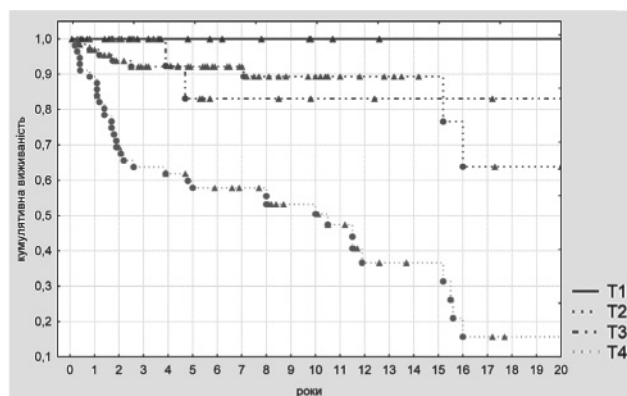
Для медулярної карциноми щитоподібної залози характерна висока частота метастазування до регіонарних лімфатичних вузлів ший та переднього середостіння, що виявляються вже у 50-81%

Рисунок 2. Кумулятивна виживаність пацієнтів зі спорадичною формою медулярної карциноми щитоподібної залози різної статі (А) та пацієнтів з та без метастазів пухлини до регіонарних лімфовузлів (Б).

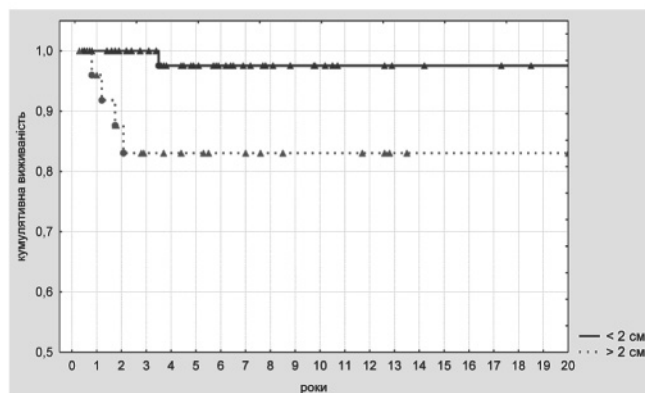
хворих на момент їх звернення до лікаря [1]. У когорті, яка аналізується, частота метастазування була однаковою за спорадичної і спадкової форм медулярної карциноми щитоподібної залози, але лише за першої цей чинник був суттєвим для смертності пацієнтів [9]. Рівень кумулятивної виживаності пацієнтів із метастазами медулярної карциноми до регіонарних лімфовузлів суттєво нижчий за такий хворих із неметастазуючими пухлинами ($p=0,0001$, рис. 2,Б). Така різниця простежується і по окремих групах хворих чоловіків і жінок ($p=0,01$ і $p=0,0001$ відповідно), а також у хворих зі спорадичною медулярною карциномою ($p=0,0001$), тоді як відмінність цього параметру у хворих зі спадковими формами хвороби за відсутності та при наявності метастазів несуттєва ($p=0,309$). Виживаність хворих із віддаленими метастазами медулярної карциноми низька: 2-, 5-, 10-, 15- і 20-річна виживаність становила 59,0, 52,1, 43,8, 21,8 і 21,8% відповідно. Жодної гендерної різниці не виявлено.

Отримані дані підтверджують висновок, що наявність метастазів у регіонарні лімфовузли і,

Оригінальні дослідження



А



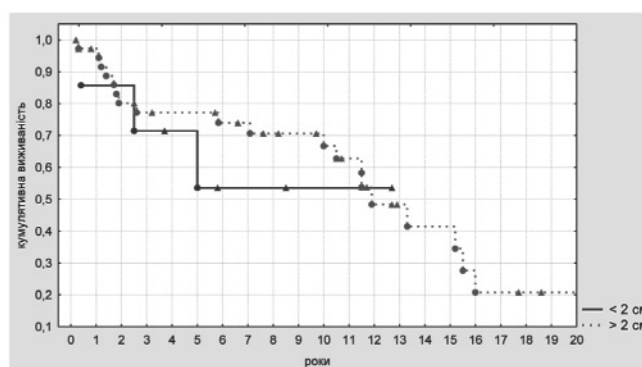
Б

Рисунок 3. Кумулятивна виживаність хворих із медулярною карциномою різної категорії Т (А) та категорії N0 розміром до та понад 2 см (Б).

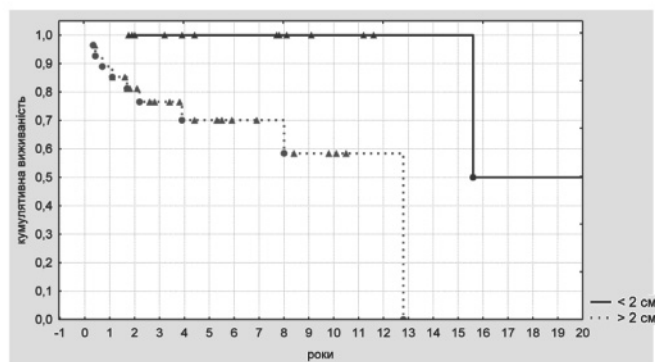
особливо, існування віддалених метастазів є несприятливим прогностичним чинником. Зазначимо, що за нашими даними він є прогностично цінним як для хворих жінок, так і для хворих чоловіків, але лише за спорадичної форми хвороби.

Вживаність пацієнтів зі спорадичною медулярною карциномою зменшується зі збільшенням категорії пухлини Т (рис. 3,А), що є цілком прогнозованим і закономірним. Стовідсоткова виживаність відмічена за пухлин категорії Т1, а найменша – за пухлин категорії Т4, тобто за пухлин, які не тільки характеризуються, як правило, більшими розмірами, але й проростають капсулу залози та інвазують у м'які тканини, гортань, трахею чи стравохід. Несподіваною виявилася відсутність залежності рівня виживаності хворих зі спадковими формами медулярної карциноми від категорії пухлини. Так, 2-, 5-, 10- та 15-річна виживаність за категорії пухлин Т1 та Т4 склала: 100,0, 85,8, 85,8 і 85,8% та 91,8, 91,8, 80,2 і 80,2% відповідно.

Відмічено, що дві третини хворих чоловіків з когорти на момент встановлення діагнозу вже мали пухлини категорії Т3 і Т4, тоді як серед жі-



А



Б

Рисунок 4. Кумулятивна виживаність хворих із медулярною карциномою щитоподібної залози розміром до 2 см та понад 2 см, яким виконана тиреоїдектомія та латеральна лімфодисекція (А) чи тиреоїдектомія, центральна та латеральна лімфодисекція (Б).

нок таких було у 2 рази менше. Суттєва летальність серед жінок має місце при спорадичних пухлинах категорії Т4, а в чоловіків – починаючи вже з пухлин категорії Т3 [9]. Ці спостереження підтверджуються даними розрахунків виживаності пацієнтів різної статі з пухлинами категорії Т3 і Т4: якщо рівень кумулятивної виживаності серед хворих жінок і чоловіків суттєво не різниться при пухлинах категорії Т1 і Т2 ($p=0,386$), то вже за пухлин категорії Т3 5-ти річна виживаність пацієнтів чоловічої статі дуже низька (33,0%) і статистично значуще відрізняється від цього показника для жінок ($p=0,016$). Вживаність пацієнтів різної статі з пухлинами категорії Т4 однаково зменшена, при цьому шанси пережити 20-ти річний термін мають 16,0% жінок і жоден із чоловіків. Отже, аналіз залежності виживаності хворих від тяжкості захворювання також свідчить про негативний вплив саме на осіб чоловічої статі.

Так як найсуттєвішим для прогнозу захворювання є наявність метастазів, що можуть бути присутні за пухлини будь-якого розміру, нами були сформовані та проаналізовані дані щодо

двох груп хворих, у яких до операції топічними методами не було виявлено метастазів у регіонарні лімфовузли (пухлини категорії N0): пацієнти з пухлинами медулярної карциноми розміром до або понад 2 см у більшому діаметрі. Це дозволило встановити значення розміру пухлини. При аналізі виживаності пацієнтів з цих груп показано, що за перші два-три роки після операції померло біля 3% хворих із першої групи та більше ніж 15% – з другої (**рис. 3,Б**). І хоча в подальшому криві кумулятивної виживаності до 20-річного терміну виходять на стабільні плато, рівень її нижчий для пацієнтів з пухлинами понад 2 см.

Отже, розмір пухлини, що перевищує 2 см (навіть за доведеної відсутності метастазування) є несприятливим чинником, який збільшує летальність та зменшує виживаність хворих зі спорадичною медулярною карциномою. Підтвердженням цього можуть бути також дані щодо однакового рівня виживаності хворих із пухлинами понад 2 см, яким була виконана як латеральна дисекція лімфовузлів шиї, так і комбінована – латеральна та центральна (**рис. 4,А**). Так, 2-, 5- і 10-річна виживаність цих пацієнтів склала: 80,0, 77,1 і 61,2% та 81,2, 70,0 і 58,5% відповідно ($p=0,356$). За пухлин розміром до 2 см кращі результати щодо виживаності пацієнтів у перші 10 років після операції відмічені при проведенні комбінованої центральної та бокової лімфодисекції (**рис. 4,Б**). Оскільки застосування комбінованої дисекції лімфовузлів шиї увійшло до хірургічної практики не так давно, то для визначення дійсно прогностичної цінності цієї тактики необхідні подальші дослідження.

Список використаної літератури

1. Рыбаков С.И. Рак щитовидной железы. Полтава: ООО «АСМИ», 2012. 572 с. (Rybakov S.I. Thyroid gland cancer. Poltava: "ASMI" Ltd, 2012. 572 p.).
2. Kebebew E., Ituarte P., Siperstein A. et al. // Cancer. 2000, 88, 5, 1139-1148.

3. Modigliani E., Cohen R., Campos J. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). 1998, 48, 3, 265-273.
4. deGroot J., Plukker J., Wolffenbittel B et al. // Clin. Endocrinol. (Oxf). 2006, 65, 729-736.
5. Бойко Н.І., Шаваров Ю.І., Дуда О.Р. та ін. // Львівський медичний часопис. 2010, 16, 4, 135-138. (Bojko N.I., Shavarov Yu.I., Duda O.R. et al. // Lviv medychnyj chasopys. 2010, 16, 4, 135-138).
6. Paterson I., Greenlee R., Adams Jones D. // Clin. Oncol. (Royal Coll. Radiol.). 1999, 11, 4, 245-251.
7. Демидчик Ю.Е., Колобухов А.Э., Демидчик Е.П. и др. // Онкол. журн. 2008, 2-3 (7), 19-30. (Demidchik Yu.Ye., Kolobukhov A.E., Demidchik Ye.P. et al. // Oncol. J. 2008, 2-3 (7), 19-30).
8. Романчишин А.Ф., Лисовенко О.В., Колосюк В.А. Современные аспекты хирургической эндокринологии. СПб., 2003. Т.1, 201-203. (Romanchishin A.F., Lisovenko O.V., Kolosiuk V.A. Modern aspects of endocrine surgery. St-Petersburg, 2003. V.1, 201-203).
9. Кваченюк А.М., Рейзін Д.В., Пілецький А.М., Рейзін В.І. // Клінічна хірургія. 2013, 7, 31-35. (Kvachenyuk A.M., Reizin D.V., Piletskyj A.M., Reizin V.I. // Clin. Surgery. 2013, 7, 31-35).
10. Cakir M., Grossman A. // Neuroendocrinology. 2009, 90, 4, 323-348.
11. Dackiw A. // Otolaryngol. Clin. North Am. 2010, 43, 2, 365-374.
12. Dequanter D., Lothaire P. // Rev. Med. Liege. 2010, 65, 7-8, 450-452.
13. Xu L., Zhao Y., Wang W. et al. // Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2012, 34, 4, 401-404.
14. Abraham D., Low T., Messina M. et al. // Ann. Surg. Oncol. 2011, 18, 1, 219-225.
15. Ларін О.С., Черенько С.М., Нечай О.П., Черенько М.С. // Клін. ендокринолог. та ендокр. хірургія. 2011, 3 (36), 20-23. (Larin O.S., Cherenko S.M., Nechaj O.P., Cherenko M.S. // Clin. Endocrinol. Endocr. Surg. 2011, 3 (36), 20-23).
16. Кваченюк А.М., Рейзін Д.В. // Ендокринологія. 2013, 18, 3, 5-10. (Kvachenyuk A.M., Reizin D.V. // Endocrinologia. 2013, 18, 3, 5-10).
17. Ma S., Liu Q., Zhang Y., Yang R. // Oncol. Lett. 2011, 2, 5, 975-980.

(Надійшла до редакції 10.02.2014)

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ МЕДУЛЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

А.Н. Кваченюк¹, Д.В. Рейзин²

¹ДУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

²Киевская городская клиническая больница № 8

Резюме. На основании данных историй болезни пациентов с медуллярной карциномой щитовидной железы, которые лечились в период с 1979 по 2012 гг., с применением метода Каплана-Мейера установлено, что спорадическая форма болезни и мужской пол пациентов являются отрицательными прогностическими факторами заболевания. Последнее важно для больных со спорадической формой медуллярного рака, так как пол не имеет прогностической ценности для пациентов с наследственными формами болезни. Наличие метастазов в регионарные лимфоузлы или отдаленных метастазов являются неблагоприятными факторами, а анализ значимости тяжести протекания болезни показал, что при этом принадлежность пациентов к мужскому полу также является отрицательным фактором прогноза. При определении тактики хирургического лечения необходимо учитывать размер опухоли: присутствие карциномы размером более 2 см (даже при доказанном отсутствии метастазирования) увеличивает летальность и снижает выживание больных с медуллярным раком щитовидной железы.

Ключевые слова: медуллярная карцинома щитовидной железы, выживаемость больных, факторы прогноза.

PROGNOSTIC FACTORS OF MEDULLARY THYROID CARCINOMA

A.N. Kvachenyuk¹, D.V. Reizin²

¹State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci of Ukraine»;

²City Clinical Hospital N8, Kyiv

Summary. Based on the medical records of patients with medullary thyroid carcinoma treated in the period from 1979 to 2012 years, using the Kaplan-Meier method, it was found that the sporadic form of the disease and male sex of patients are negative predictors of disease. Other is essential for patients with sporadic form of medullary cancer, because sex has no prognostic value in patients with hereditary forms of the disease. The presence of metastases in regional lymph nodes or distant metastases is a poor prognostic factor and analyzes the significance of the severity of the disease showed that patients belonging to the male sex are also a negative factor on prediction. In determining surgical treatment it is necessary to consider the size of the tumor: the presence of carcinoma larger than 2 cm (even proved with absence of metastasis) increases mortality and reduces the survival of patients with medullary thyroid cancer.

Keywords: medullary thyroid carcinoma, survival of patients, prognostic factors.